

Многоцентровое рандомизированное исследование по влиянию программы коммуникаций «Доверие» на приверженность терапии пациентов с зарегистрированным инфарктом миокарда, перенесших успешную реваскуляризацию путем стентирования или тромболизиса после выписки из стационара

© Таркова А.Р., Анисимова В.Д., Гражданкин И.О., Байструков В.И., Зубарев Д.Д., Козырь К.В., Крестьянинов О.В., Обединский А.А., Прохорихин А.А., Кретов Е.И.

ФГБУ «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина», Министерство здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Поступила в редакцию 13 февраля 2017 г. Принята к печати 9 марта 2017 г.

Для корреспонденции: Таркова Александра Романовна, artarkova@mail.ru

Цель	Изучить влияние предлагаемой программы «Доверие» на увеличение доли пациентов, приверженных терапии, среди больных ишемической болезнью сердца в течение двух лет после успешной реваскуляризации с помощью тромболизиса или стентирования коронарных артерий по поводу перенесенного инфаркта миокарда.
Методы	Рандомизированное контролируемое проспективное исследование в параллельных группах. Набор в исследование составит 4 000 человек. Пациенты будут разделены на две группы: стандартное амбулаторное наблюдение (n = 2 000) и программа «Доверие» (n = 2 000). Общая продолжительность исследования составит 24 мес. Исследование будет проходить в два этапа, равных по времени. На первом этапе (0–12 мес.) будет оцениваться влияние программы «Доверие» на приверженность терапии и исходы сердечно-сосудистых заболеваний. На втором этапе (после смены групп в 12 мес., 12–24 мес.) будет оцениваться влияние изменения режима напоминаний на приверженность терапии.
Выводы	Дизайн исследования спроектирован таким образом, чтобы доказать влияние предлагаемой программы «Доверие» на увеличение доли пациентов, приверженных терапии, среди больных ишемической болезнью сердца в течение двух лет после успешной реваскуляризации с помощью тромболизиса или стентирования коронарных артерий по поводу перенесенного инфаркта миокарда.
Ключевые слова	приверженность терапии; ишемическая болезнь сердца; инфаркт миокарда

Как цитировать: Таркова А.Р., Анисимова В.Д., Гражданкин И.О., Байструков В.И., Зубарев Д.Д., Козырь К.В., Крестьянинов О.В., Обединский А.А., Прохорихин А.А., Кретов Е.И. Многоцентровое рандомизированное исследование по влиянию программы коммуникаций «Доверие» на приверженность терапии пациентов с зарегистрированным инфарктом миокарда, перенесших успешную реваскуляризацию путем стентирования или тромболизиса после выписки. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017;21(1):31-36. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-1-31-36>

Введение

На сегодняшний день низкая приверженность терапии у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы является глобальной проблемой. По данным Baroletti S. и соавт., более 60% пациентов с заболеваниями сердца и сосудов являются не приверженными медикаментозной терапии [1, 2]. По данным различных

международных регистров, лишь 72% пациентов принимают препараты в течение 90 дней после перенесенного инфаркта миокарда [3], 78% — в течение 120 дней [4], и только 66% пациентов следуют рекомендациям врача в течение всей жизни [5]. Низкий уровень приверженности многокомпонентной кардиопротективной медикаментозной терапии приводит к увеличению



смертности: Rasmussen J.N. и соавт. установили, что неприверженность приему бета-блокаторов и клопидогреля в течение первого года после инфаркта миокарда в 2,6 раза повышает риск смерти или повторного инфаркта миокарда [6]. По данным исследования PREMIER общая смертность среди пациентов, прекращающих прием всех назначенных препаратов, оказалась в 5 раз выше, чем среди пациентов, получающих постоянную терапию (11,5 и 2,3% соответственно) [5].

В настоящее время разработано большое количество методов, позволяющих проспективно оценить вероятность низкой приверженности терапии и определить пациентов, относящихся к группе риска [7].

Наиболее широко используемыми до сих пор остаются контейнеры для лекарств и календари [8]. К самым последним инновациям можно отнести услуги напоминания о приеме препаратов, мобильные приложения [9]. Несмотря на повышение доступности, внедрение высокотехнологичных систем в практику остается ограниченным [9].

Учитывая все вышеизложенное, в ФГБУ «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России разработали программу «Доверие», основной целью которой является улучшение приверженности терапии в рамках региональной программы по вторичной профилактике смертности от сердечно-сосудистых причин.

Цель исследования: изучить влияние предлагаемой программы «Доверие» на увеличение доли пациентов, приверженных терапии, среди больных с ишемической болезнью сердца в течение двух лет после успешной реваскуляризации с помощью тромболитика или стентирования коронарных артерий по поводу перенесенного инфаркта миокарда.

Методы

Разработанная программа «Доверие» включает комплекс мер, направленных на повышение уровня приверженности терапии у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. В течение исследования будет осуществляться мониторинг различий в показателях приверженности терапии между пациентами, включенными в программу, и пациентами, проходящими стандартное амбулаторное наблюдение. Исследование будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, принципами надлежащей клинической практики (англ. Good Clinical Practice, GCP) и нормативными требованиями.

Разработанная программа основана на опыте международных научных исследований и включает следующие разделы:

- ежедневные семинары с выписывающимися пациентами о пользе приверженности терапии; задача печатной продукции;
- сервис по регулярной передаче пациенту информации, мотивирующей сохранять приверженность медикаментозной терапии, посредством автоматизированных систем управления контактами (СМС, электронной почты), а также звонков операторов контактного центра;
- анкетирование участников программы на предмет общей приверженности терапии, причин отказа, смены терапии/препарата, жалоб и прочего. Анкетирование проводится посредством телефонного опроса операторами контактного центра и автоматического сбора электронных форм через сервисы-агрегаторы.

Информация, мотивирующая сохранять приверженность медикаментозной терапии, структурирована следующим образом:

- а) приветствие и представление, напоминание о необходимости терапии с поддержкой уверенности пациента в продлении качественной жизни при ее регулярном использовании;
- б) объяснение действия лекарства с учетом особенностей обыденного сознания, предупреждение пациента о наиболее распространенных ошибках при лечении;
- в) рекомендации по изменению образа жизни и объяснение их необходимости;
- г) напоминание о возможности связаться с лечащим врачом, эмоциональная поддержка и консультация.

Создание информационно-консультативного центра позволит оказывать поддержку пациенту на протяжении времени, когда наиболее высока вероятность отказа от терапии и риск осложнений вследствие отказа.

Гипотеза и популяция исследования

Гипотеза исследования заключается в том, что программа «Доверие» увеличивает приверженность пациентов каждому из классов терапевтических агентов. Эффект будет определен по разнице клинических параметров, результатов клинических и инструментальных методов исследования между группами пациентов. В исследование будут включены 4 000 пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесенным инфарктом миокарда, после успешной реваскуляризации миокарда. Пациенты будут разделены на две группы: стандартное амбулаторное наблюдение (n = 2 000), программа «Доверие» (n = 2 000). Необходимый объем выборки для

данного исследования рассчитывался на основе данных Но Р.М. [10]. В исследовании 253 пациентов (122 в группе с программой по улучшению приверженности, включавшей обучение пациентов и звонки с напоминаниями, и 119 пациентов в группе со стандартным ведением) была получена разница в 89,3% приверженных пациентов в группе с программой против 73,9% в группе без программы (приверженными считали больных, которые принимали каждый из 4 препаратов не менее 80% дней в году). Для получения аналогичных статистически значимых отличий необходимый объем выборки — 99 человек в группе. Однако, учитывая факт, что ранее подобных исследований в России не проводилось, и разнородность публикуемых данных в зарубежной литературе, а также намерение фиксировать не только интегральную приверженность по всем предписанным препаратам, но и по каждому отдельно (то есть необходимость проводить множественные сравнения внутри групп), расчет выборки производили с целью получить статистически значимую разницу 5% для любого уровня приверженности в контрольной группе. При этом приверженность в группе без программы составит не менее 10% и не более 94% (по литературным

данным, от 22 до 92,1% в зависимости от метода измерения). Таким образом, рассчитанный объем выборки составил 1 569 человек в группе (α не более 0,05, β не менее 0,8 для всех возможных комбинаций), что с учетом 20%-го выбывания из исследования составит не менее 1 962 человек в группе.

Дизайн исследования

Это рандомизированное контролируемое проспективное исследование в параллельных группах (рисунок, таблица). В исследование будут включены пациенты старше 18 лет, с зарегистрированным инфарктом миокарда и перенесшие успешную реваскуляризацию путем стентирования или тромболитика.

Критериями невключения в исследование являются отсутствие информированного согласия; сопутствующая кардиальная патология, требующая хирургической коррекции; реваскуляризация путем шунтирования; участие в других клинических исследованиях по сердечно-сосудистой патологии. Критериями исключения (то есть основания прекращения применения исследуемого продукта/исследуемого лечения) являются следующие факторы: пациент отказался от дальнейшего



Общая схема исследования с контрольными точками

Параметр	Метод оценки	Точка исследования				
		T0	T1–T12	T12	T13–T24	T24
Приверженность	процент дней приема		T0		T0	
	C-ММАС-8		T0		T0	
Клинические параметры	функциональный класс стенокардии (CCS, NYHA)	ФТ		T0		T0
	качество жизни		T0		T0	
	коморбидность	ФТ, МД				
	количество и факт госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний		T0		T0	
Инструментальные и лабораторные параметры	электрокардиография	МД				
	кардиоспецифические ферменты	МД				
	холестерин и/или липопротеины низкой плотности	МД		T0		T0
	уровень глюкозы в крови	МД				
	фракция выброса левого желудочка					

Примечание. В ячейках будем вписывать способ оценки: АТК — автоматический телефонный контакт, МД — медицинская документация, ТО — телефонный опрос, ФТ — функциональные тесты или оценка врача, ЛТ — лабораторные тесты

продолжения исследования, пациент не доступен для коммуникации 2 и более мес.

При исключении из исследования пациенту оказывается вся необходимая медицинская помощь согласно протоколам лечения ишемической болезни сердца.

В ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде выполняется клинично-инструментальное обследование пациента согласно протоколу клинической апробации.

Критерии остановки исследования: уровень приверженности в опытной группе под воздействием программы «Доверие» снижается на 20% по сравнению с уровнем в контрольной группе.

Рандомизация

Процедура рандомизации подразумевает протокол закрытых конвертов с электронной рандомизацией кодов.

Первичная конечная точка

- Процент пациентов, приверженных терапии
- Приверженность будет оцениваться с помощью процента дней приема
- Для расчета данного показателя общее количество корректно принятых дневных доз препаратов за исследуемый период делится на количество дней исследования и умножается на 100%
- Приверженными к терапии будут считаться пациенты, для которых процент дней приема составит не менее 80

Вторичная конечная точка

- Процент дней, в течение которых участник принимал корректную дозу препарата (для каждого из назначенных ему препаратов) за исследуемый период (рассчитывается по количеству принятых таблеток)
- Общая продолжительность приема препарата до окончательного прекращения приема (для каждого из назначенных ему препаратов) за исследуемый период
- Факты пропусков более 14 дней подряд по каждому из препаратов
- Выживаемость
- Свобода от стенокардии
- Свобода от инфаркта миокарда
- Свобода от повторной госпитализации по поводу основного сердечно-сосудистого заболевания
- Свобода от кардиальной смерти
- Свобода от острого нарушения мозгового кровообращения
- Результаты опросника приверженности терапии (C-ММАС-8)
- Результаты опросника по программе «Доверие»

Период наблюдения и конечные точки

Общая продолжительность исследования составит 24 мес. Исследование будет проходить в два этапа, равных по времени. На первом этапе (0–12 мес.) будет оцениваться влияние программы «Доверие» на приверженность терапии и исходы сердечно-сосудистых заболеваний. На втором этапе (после смены групп в 12 мес., 12–14 мес.) будет оцениваться влияние изменения режима напоминаний на приверженность терапии. Первичная и вторичная конечные точки представлены выше.

Статистический анализ

Для составления представления о выборке будут использованы методы описательной статистики. Для непрерывных данных среднее \pm SD, категориальные и дискретные данные будут представлены в виде процентов. Достоверность различий между сравниваемыми группами (p) для непрерывных данных будет рассчитана с использованием параметрических или непараметрических критериев в зависимости от нормальности распределения, для категориальных данных — с помощью таблиц сопряжения с применением точного теста Фишера. Уровень значимости между сравниваемыми группами будет считаться достоверным при $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Заключение

Дизайн исследования был спроектирован таким образом, чтобы доказать влияние предлагаемой программы «Доверие» на увеличение доли пациентов, приверженных терапии, среди больных с ишемической болезнью сердца в течение двух лет после успешной реваскуляризации с помощью тромболитика или стентирования коронарных артерий по поводу перенесенного инфаркта миокарда.

Финансирование

Грант компании КРКА. Спонсирование не отразилось на сборе, анализе и интерпретации данных.

Конфликт интересов

Кретов Е.И. — ответственный редактор рубрики «Эндоваскулярная хирургия». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Кретов Е.И., Гражданкин И.О., Байструков В.И., Зубарев Д.Д.

Статистическая обработка данных: Крестьянинов О.В., Козырь К.В., Обединский А.А., Прохорихин А.А.

Написание текста: Таркова А.Р., Анисимова В.Д.

Редактирование: Таркова А.Р., Анисимова В.Д., Кретов Е.И.

Список литературы / References

1. Baroletti S., Dell'Orfano H. Medication adherence in cardiovascular disease. *Circulation*. 2010;121(12):1455-8. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.904003>
2. Обединский А.А., Курбатов В.П., Обединская Н.Р., Верин В.В., Кретов Е.И., Пономарев Д.Н., Покушалов Е.А. Влияние чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики при хронической окклюзии правой коронарной артерии на клинические характеристики и показатели стресс-МРТ в послеоперационном периоде. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2015;19(4):48-53. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2015-4-48-53> [Obedinskiy A.A., Kurbatov V.P., Obedinskaya N.R., Verin V.V., Kretov E.I., Ponomarev D.N., Pokushalov E.A. Effect of percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with chronic occlusion of right coronary artery on clinical characteristics and stress MRI indicators in postoperative period. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2015;19(4):48-53. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2015-4-48-53>]
3. Bell C.M., Gunraj N., Huo C., Bierman A.S., Scales D.C., Bajcar J., Zwarenstein M., Urbach D.R. Association of ICU or hospital admission with unintentional discontinuation of medications for chronic diseases. *JAMA*. 2011;306(8):840-7. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.1206>
4. Jackevicius C.A., Li P., Tu J.V. Prevalence, predictors, and outcomes of primary non-adherence after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117(8):1028-36. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706820>
5. Ho P.M., Spertus J.A., Masoudi F.A., Reid K.J., Peterson E.D., Magid D.J., Krumholz H.M., Rumsfeld J.S. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1842-7. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.166.17.1842>
6. Rasmussen J.N., Chong A., Alter D.A. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007;297(2):177-86. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.297.2.177>
7. Nguyen T.M., Caze A.L., Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(3):427-45. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12194>
8. Zedler B.K., Kakad P., Colilla S., Murrelle L., Shah N.R. Does packaging with a calendar feature improve adherence to self-administered medication for long-term use? A systematic review. *Clin Ther*. 2011;33(1):62-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.02.003>
9. Misono A.S., Cutrona S.L., Choudhry N.K., Fischer M.A., Stedman M.R., Liberman J.N., Brennan T.A., Jain S.H., Shrank W.H. Healthcare information technology interventions to improve cardiovascular and diabetes medication adherence. *Am J Manag Care*. 2010;16(12 Suppl HIT): SP82-92.
10. Ho P.M., Lambert-Kerzner A., Carey E.P., Fahdi I.E., Bryson C.L., Melnyk S.D., Bosworth H.B., Radcliff T., Davis R., Mun H., Weaver J., Barnett C., Barón A., Del Giacco E.J. Multifaceted intervention to improve medication adherence and secondary prevention measures after acute coronary syndrome hospital discharge: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(2):186-93. <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.12944>

Multi-center randomized trial on the impact of “Confidence” communication program aimed at evaluating therapy adherence of patients with registered myocardial infarction who underwent successful revascularization by stenting or thrombolysis after discharge

Tarkova A.R., Anisimova V.D., Grazhdankin I.O., Baystrukov V.I., Zubarev D.D., Kozyr K.V., Krestyaninov O.V., Obedinskiy A.A., Prokhorikhin A.A., Kretov E.I.
Meshalkin Siberian Federal Biomedical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, 630055 Novosibirsk, Russian Federation

Corresponding author: Aleksandra R. Tarkova, artarkova@mail.ru

Aim. The article looks at the effect of the program "Confidence" to increase the proportion of patients' therapy in patients with coronary heart disease for two years after successful revascularization using thrombolytic or stenting of the coronary arteries on the myocardial infarction.

Methods. This is a prospective, randomized, controlled, parallel-group trial including 4.000 patients. They will be divided into two groups: patients receiving standard outpatient observation (n=2000) and those enrolled for the program "Confidence" (n=2000). The total duration is 24 months. The trial will take place in two stages. In the first stage (0-12 months) the impact of the program "Confidence" on therapy adherence and outcomes of cardiovascular diseases will be assessed. In the second stage (after the change of groups in 12 months, 12-24 months) the effect of changing the way to remind patients of therapy adherence will be evaluated.

Conclusion. The trial was designed in such a way as to show that the proposed program "Confidence" increases the proportion of patients who adhere to therapy in the cohort of those with coronary heart disease for two years after successful revascularization by using thrombolytic or stenting of the coronary arteries against the background of myocardial infarction.

Keywords: adherence to therapy; coronary heart disease; myocardial infarction

Received 13 February 2017. Accepted 9 March 2017.

Financing: KRKA company's grant. Sponsorship had no effect on data acquisition, analysis and interpretation.

Conflict of interest: Kretov E.I. served as executive editor of "Endovascular surgery" section. All other authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Study conception and design: Kretov E.I., Grazhdankin I.O., Baystrukov V.I., Zubarev D.D.

Statistical data processing: Krestyaninov O.V., Kozyr K.V., Obedinskiy A.A., Prokhorikhin A.A.

Drafting the article: Tarkova A.R., Anisimova V.D.

Critical revision: Tarkova A.R., Anisimova V.D., Kretov E.I.

Copyright: © 2017 Tarkova et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

How to cite: Tarkova A.R., Anisimova V.D., Grazhdankin I.O., Baystrukov V.I., Zubarev D.D., Kozyr K.V., Krestyaninov O.V., Obedinskiy A.A., Prokhorikhin A.A., Kretov E.I. Multi-center randomized trial on the impact of “Confidence” communication program aimed at evaluating therapy adherence of patients with registered myocardial infarction who underwent successful revascularization by stenting or thrombolysis after discharge. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017;21(1):102-107. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-1-31-36>